

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(1) Publication number : 02-306958

(43) Date of publication of application : 20.12.1990

(51) Int. Cl.

C07C311/46  
// A61K 31/18  
A61K 31/18

(21) Application number : 01-126595

(71) Applicant : HOKURIKU SEYAKU CO. LTD.

(22) Date of filing : 22.05.1989

(72) Inventor : ITO YASUO  
KATO HIDEO  
EGUCHI EICHI  
MITSUNAKAZUYA  
YAGINORI YUKI  
SAKURAI SHUNICHIRO

## (54) PHENOXYACETAMIDE DERIVATIVE

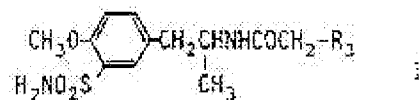
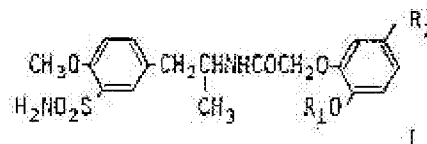
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R<sub>1</sub> is lower alkyl; R<sub>2</sub> is H or halogen).

EXAMPLE: R = (-)-N-[2-(3-aminosulfonyl-4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-2-(5-fluoro-2-methoxyphenoxy)acetamide.

USE: Useful as synthetic intermediate of phenoxyethylamine derivative useful as antihypertensive drug and remedy for dysuria. Furthermore, itself is very useful as an antihypertensive drug and remedy for dysuria.

PREPARATION: Acetamide derivative expressed by formula II (R<sub>3</sub> is Br or methylsulfonyl) is reacted with phenol derivative expressed by formula III in a solvent such as N,N-dimethylformamide at a temperature between room temperature and reflux temperature of the solvent using a base (e.g. potassium carbonate) as deoxidizer to afford the compound expressed by formula I.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 311/46  
// A 61 K 31/18

識別記号 庁内整理番号  
ABU  
ACV 8217-4H

⑬ 公開 平成2年(1990)12月20日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 フェノキシアセトアミド誘導体

⑯ 特 願 平1-126595

⑰ 出 願 平1(1989)5月22日

⑱ 発 明 者	伊 藤	安 夫	福井県勝山市元町3丁目11-14
⑱ 発 明 者	加 藤	日 出 男	福井県福井市乾徳3丁目5-8
⑱ 発 明 者	越 中	栄 一	福井県勝山市旭町2丁目6-3
⑱ 発 明 者	見 谷	一 也	福井県福井市新保2丁目2206
⑱ 発 明 者	八 木	典 幸	福井県勝山市猪野毛屋12-6-2
⑱ 発 明 者	桜 井	俊 一 郎	福井県勝山市猪野毛屋12-6-2
⑱ 出 願 人	北 陸 製 薬 株 式 会 社		福井県勝山市立川町1丁目3-14

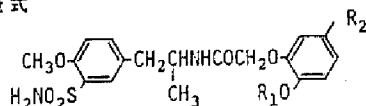
## 明 細 書

## 1 発明の名称

フェノキシアセトアミド誘導体

## 2 特許請求の範囲

## 一般式



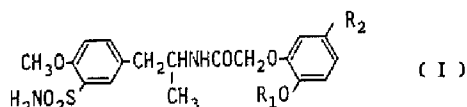
(式中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を、R<sub>2</sub>は水素原子又はハロゲン原子を表す。)

で示されるフェノキシアセトアミド誘導体。

## 3 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は医薬品の合成中間体として有用であり、かつ、それ自体降圧剤あるいは排尿困難治療剤として有用な次の一般式(I)



(式中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を、R<sub>2</sub>は水素原

子又はハロゲン原子を表す。)

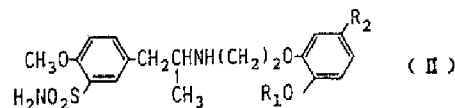
で示される新規なフェノキシアセトアミド誘導体に関するものである。

## 従来の技術

本発明に係わるフェノキシアセトアミド誘導体は、これまで全く知られていない。

## 発明が解決しようとする課題

尚、本発明に係わるフェノキシアセトアミド誘導体から合成できる次の一般式(II)



(式中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を、R<sub>2</sub>は水素原子又はハロゲン原子を表す。)

で示されるフェノキシエチルアミン誘導体については、特公昭62-52742号に降圧剤としての有用性が、また、本出願人の出願に係わる特願昭63-303897号に降圧剤あるいは排尿困難治療剤としての有用性が記載されている。

本発明は、前記一般式(II)で示されるこれら

誘導体の合成中間体として、かつ、それ自体降圧剤あるいは排尿困難治療剤として有用な新規なフェノキシアセトアミド誘導体を提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、前記一般式(I)で示されるフェノキシアセトアミド誘導体が、前記一般式(II)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体の合成中間体として有用であり、しかもそれ自体が交感神経 $\alpha$ -受容体遮断作用を有し、降圧剤あるいは排尿困難治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

本発明の前記一般式(I)中、 $R_1$ で示される低级アルキル基としては、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル基等が、 $R_2$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

又、前記一般式(I)で示される化合物は不斉

$S-(+)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(2-メトキシフェノキシ)アセトアミド$

$S-(+)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(2-エトキシフェノキシ)アセトアミド$

$(\pm)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)アセトアミド$

$(\pm)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(2-メトキシフェノキシ)アセトアミド$

$(\pm)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(2-エトキシフェノキシ)アセトアミド$ 等が挙げられる。

本発明の前記一般式(I)で示される新規なフ

炭素原子を有しており光学活性体が存在しうるが、ラセミ体及び光学活性体もすべて本発明に含まれる。

本発明の好ましい化合物としては、

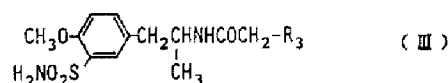
$R-(+)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)アセトアミド$

$R-(+)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(2-メトキシフェノキシ)アセトアミド$

$R-(+)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(2-エトキシフェノキシ)アセトアミド$

$S-(+)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)アセトアミド$

フェノキシアセトアミド誘導体は、次の一般式(III)



(式中、 $R_3$ は臭素原子またはメチルスルホニルオキシ基を表す。)

で示されるアセトアミド誘導体と、次の一般式(IV)



(式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は前述と同意義を表す。)

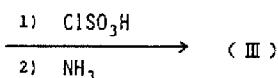
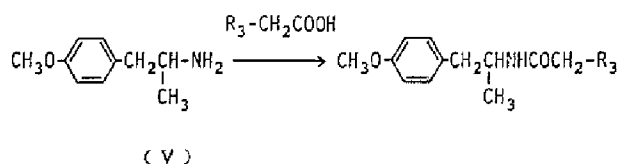
で示されるフェノール誘導体とを、溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

本反応において使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエ

ーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、使用される塩基としては、たとえば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等が挙げられる。

また、反応は室温から使用される溶媒の還流温度の範囲で行われる。

尚、本発明の方法において出発原料となった前記一般式(Ⅲ)で示される化合物も又、新規な化合物であり、次式(V)で示されるフェネチルアミン化合物から以下に示した方法により製造することができる。その詳細は参考例に記載した。



(式中、R<sub>3</sub>は前述と同意義を表す。)

この様にして製造される前記一般式(I)で示される新規なフェノキシアセトアミド誘導体は、医薬品として一般に用いられる製剤添加物を用いて、通常の方法により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、注射剤、坐剤等の製剤にすることができる。本剤の治療患者への投与量は、通常成人の場合、1日1~1000mgである。

#### 実施例

以下、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明はこれらの実施例の特定の細部に

限定されるものではない。

#### 参考例1

R-(+)-2-ブロモ-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド

ブロモ酢酸10.70gのクロロホルム80ml溶液中に、トリエチルアミン10.70mlを加えた後、内温5~10°でトリメチルアセチルクロリド9.50mlを滴下する。反応液を室温で4時間攪拌後、内温5~10°でR-(-)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン[[α]<sub>D</sub><sup>23.1</sup>-25.8°(c=1, MeOH)]10.60gを滴下し、室温に戻し1.5時間攪拌する。反応液を希塩酸、炭酸カリウム水溶液、水で順次洗浄し、クロロホルム層を脱水後、溶媒を減圧留去して淡黄色結晶15.23gを得る。トルエンから再結晶して融点91~91.5°の無色結晶を得る。

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>  
理論値 C, 50.37; H, 5.64; N, 4.89

実験値 C, 50.56; H, 5.63; N, 4.96

比旋光度

[[α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup>+8.9°(c=1, MeOH)

参考例1の方法に準拠し、参考例2の化合物を得る。

#### 参考例2

(±)-2-ブロモ-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド

性状 無色針状品(toluene)

融点 85~87°

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>

理論値 C, 50.37; H, 5.64; N, 4.89

実験値 C, 50.50; H, 5.79; N, 4.91

#### 参考例3

R-(-)-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチルスルホエーロキシアセトアミド

R-( )-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン・塩酸塩 $[\alpha]_D^{22.3} -10.1^\circ$  (c=1, MeOH)] 5.10g 及びトリエチルアミン5.60mlのクロロホルム25ml懸濁液中に、内温0~5°でメチルスルホニルオキシアセチルクロリド[メチルスルホニルオキシ酢酸4.80g及びチオニルクロリド5.80mlより製造]のクロロホルム5ml溶液を滴下する。同温で30分間攪拌後、反応液を水洗する。クロロホルム層を希塩酸で洗浄し、脱水後、溶媒を減圧留去する。残渣の結晶をイソプロピルエーテルで洗浄して淡褐色結晶7.05gを得る。トルエンから再結晶して融点96~97°の無色結晶を得る。

元素分析値  $C_{13}H_{19}NO_5S$

理論値 C, 51.81; H, 6.35; N, 4.65

実験値 C, 52.19; H, 6.76; N, 4.76

比旋光度

$[\alpha]_D^{23.0} -6.4^\circ$  (c=1, MeOH)

#### 参考例4

理論値 C, 39.46; H, 4.69; N, 7.67

実験値 C, 39.81; H, 4.82; N, 7.70

比旋光度

$[\alpha]_D^{23.2} +3.7^\circ$  (c=1, MeOH)

参考例4の方法に準拠し、参考例5の化合物を得る。

#### 参考例5

(±)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-プロモアセトアミド

性状 無色針状晶(MeOH)

融点 210.5~211.5°

元素分析値  $C_{12}H_{17}BrN_2O_4S$

理論値 C, 39.46; H, 4.69; N, 7.67

実験値 C, 39.57; H, 4.95; N, 7.73

#### 参考例6

R-( )-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチルスルホニルオキシアセトアミド

R-(+)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-プロモアセトアミド

クロルスルホン酸23.00ml中に、内温-5~2°でR-(+)-2-プロモ-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド12.50gを少量ずつ加えた後、室温に戻し5時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、析出結晶をろ取後、水洗して無色結晶15.10gを得る。ここで得られた結晶のうち14.00gをクロロホルム210mlに溶かし、氷冷攪拌下でアンモニアガスを1時間通す。析出結晶をろ取後、クロロホルム次いで水で洗浄して無色結晶10.00gを得る。また、ろ液のクロロホルム層を分取し、水洗、脱水後、溶媒を減圧留去する。残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶をろ取後、先に得られた結晶と合して無色結晶11.70gを得る。メタノールから再結晶して融点162~164°の無色針状晶を得る。

元素分析値  $C_{12}H_{17}BrN_2O_4S$

ル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチルスルホニルオキシアセトアミド

クロルスルホン酸14.30ml中に、内温0~10°でR-( )-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチルスルホニルオキシアセトアミド6.50gを少量ずつ加えた後、室温に戻し2.5時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層は水洗、脱水後、溶媒を留去する。残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出結晶をろ取して淡褐色結晶6.80gを得る。ここで得られた結晶を酢酸エチル50mlに溶かし、内温10°以下でアンモニア水13mlを滴下する。室温で1時間攪拌後、析出結晶をろ取して淡褐色結晶4.03gを得る。エタノールから再結晶して融点155~158°の無色針状晶を得る。

元素分析値  $C_{13}H_{20}N_2O_7S_2$

理論値 C, 41.04; H, 5.30; N, 7.36

実験値 C, 40.97; H, 5.62; N, 7.34

比旋光度

$$[\alpha]_D^{23.0} - 8.2^{\circ} \quad (c=1, \text{MeOH})$$

## 参考例7

R-( )-5-[2-[2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

水素化ホウ素ナトリウム5.39gのテトラヒドロフラン190ml懸濁液中に、氷冷撹拌下、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体23.40mlを滴下後、室温で15分間撹拌する。次いで、氷冷撹拌下、反応液にR-( )-N-[2-(3-アミノスルホンル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)アセトアミド27.00gを少量ずつ加えた後、15分間加熱還流する。さらに、氷冷撹拌下、反応液に10%塩酸70mlを滴下後、30分間加熱還流する。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性とし、反応液中のテトラヒドロフランを減圧留去する。析出結晶をろ取

剤、防腐剤、増粘剤、色素、香料等を任意に組み合わせて配合することができる。

化粧品としては、種々の形態、例えば、水/油、油/水型乳化化粧品、クリーム、化粧乳液、化粧水、油性化粧品、口紅、ファンデーション、皮膚洗浄剤、ヘアートニック、整髪剤、養毛剤、育毛剤等の皮膚化粧品とすることができる。

## (作用)

前記一般式(1)で表される本発明のアミド誘導体を含む皮膚外用剤の作用機構の詳細は完全には解明されていないが、皮膚外用剤として皮膚に適用されることにより、角質細胞間の脂質膜を補強して角層のバリアー機能を改善するものと推察される。

## (実施例)

次に、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

## 実施例1

N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)-N-2-ヒドロキシアセチル-1,2-

ヒドロキシオクタデカンアミド(前記一般式(1)においてR'=C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>、及びR<sup>2</sup>O-R<sup>3</sup>=C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>OH、  
|  
C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>であるアミド誘導体)(I-Aa)

## の合成:

① N-(2-ヒドロキシ-3-ヘキサデシロキシプロピル)エタノールアミン(IIa)の合成:

攪拌装置、滴下漏斗、温度計及び還流冷却器を備えた200ml4ツ口フラスコにエタノールアミン61.1g(1.0mol)を入れ、60~70℃に加熱撹拌しつつ、これにヘキサデシルグリンジルエーテル24.3g(0.082mol)を45分かけて滴下した。滴下終了後、更に同条件下で2時間加熱撹拌し、未反応のエタノールアミンを減圧下に留去(79~81℃/20Torr)した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(IIa)18.4gを得た(収率63%)。尚、得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMRの測定結果は次の通りであった。

R-( )-N-[2-(3-アミノスルホンル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)アセトアミド

R-(+)-N-[2-(3-アミノスルホンル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-プロモアセトアミド1.00g、炭酸カリウム0.45g及び5-フルオロ-2-メトキシフェノール0.43gのN,N-ジメチルホルムアミド5ml懸濁液を、内温55℃で2.5時間撹拌する。反応液を水中に注ぎ、析出結晶をろ取後、水洗して淡褐色結晶0.88gを得る。メタノールから再結晶して融点170~171.5℃の淡褐色プリズム晶を得る。

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S

理論値 C, 53.51; H, 5.44; N, 6.57

実験値 C, 53.18; H, 5.67; N, 6.60

比旋光度

$$[\alpha]_D^{23.1} - 39.3^{\circ} \quad (c=1, \text{CH}_3\text{CN})$$

## 実施例 2

$R-(\text{---})-N-[2-(3\text{-アミノスルホニル}-4\text{-メトキシフェニル})-1\text{-メチルエチル}]-2-(5\text{-フルオロ}-2\text{-メトキシフェノキシ})\text{アセトアミド}$

実施例 1 で用いた  $R-(+)\text{-N-[2-(3\text{-アミノスルホニル}-4\text{-メトキシフェニル})-1\text{-メチルエチル}]-2\text{-プロモアセトアミド}}$  の代わりに  $R-(\text{---})\text{-N-[2-(3\text{-アミノスルホニル}-4\text{-メトキシフェニル})-1\text{-メチルエチル}]-2\text{-メチルスルホニルオキシアセトアミド}}$  を用い、実施例 1 と同様の方法により表記化合物を得る。

本品の性状は実施例 1 で得られた化合物と一致した。

実施例 1 及び 2 の方法に準拠し、実施例 3 及び 4 の化合物を得る。

## 実施例 3

比旋光度

$$[\alpha]_D^{23.9} - 28.6^\circ \quad (c=1, \text{MeOH})$$

## 発明の効果

この様にして製造される前記一般式 (I) で示されるフェノキシアセトアミド誘導体は、降圧剤あるいは排尿困難治療剤として有用な前記一般式 (II) で示されるフェノキシエチルアミン誘導体の合成中間体として有用であり、しかもそれ自体降圧剤及び排尿困難治療剤として極めて有用である。

$(\pm)\text{-N-[2-(3\text{-アミノスルホニル}-4\text{-メトキシフェニル})-1\text{-メチルエチル}]-2-(5\text{-フルオロ}-2\text{-メトキシフェノキシ})\text{アセトアミド}}$

性状 無色結晶 (MeOH)

融点  $173 \sim 174.5^\circ$

元素分析値  $C_{19}H_{23}FN_2O_6S$

理論値 C, 53.51; H, 5.44; N, 8.57

実験値 C, 53.18; H, 5.40; N, 8.94

## 実施例 4

$R-(\text{---})\text{-N-[2-(3\text{-アミノスルホニル}-4\text{-メトキシフェニル})-1\text{-メチルエチル}]-2-(2\text{-エトキシフェノキシ})\text{アセトアミド}}$

性状 淡赤色針状晶 (MeOH)

融点  $151 \sim 154^\circ$

元素分析値  $C_{20}H_{26}N_2O_6S$

理論値 C, 58.86; H, 6.20; N, 6.63

実験値 C, 58.79; H, 6.15; N, 6.61

特許出願人 北陸製薬株式会社